

EL SÍNDROME ANOREXIA CAQUEXIA

Jaime Sanz, Fernando Rivera, José Manuel López-Vega, Carlos López, Ana López y M^a Eugenia Vega

Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

Resumen

El síndrome anorexia-caquexia es un trastorno metabólico, de origen paraneoplásico, caracterizado por la aparición de una disminución del apetito, pérdida de peso y atrofia de la masa muscular del organismo, que a pesar de un correcto aporte calórico y nutricional no se logra revertir. Este cuadro es frecuente entre los pacientes con tumores malignos y su resultado, la malnutrición, conduce a una serie de complicaciones en forma de alteraciones del sistema inmune y relacionadas con el tratamiento oncológico activo, confiando a estos pacientes un peor pronóstico. La fisiopatología de la anorexia viene explicada por la existencia de una desregulación a nivel hipotalámico como consecuencia de la producción de citoquinas. Teniendo en cuenta el carácter de irreversibilidad del síndrome, una vez establecido, el aspecto más relevante en cuanto a su manejo, será la toma de medidas de carácter preventivo y por supuesto facilitar un buen apoyo desde el punto de vista psicoemocional por parte de los profesionales sanitarios.

Palabras clave: anorexia, caquexia, desnutrición, Oncología.

Abstract

The anorexia-cachexia syndrome is a paraneoplastic, metabolic disorder characterized by the appearance of appetite decrease, loss of weight and muscular mass atrophy, which in spite of a correct caloric and nutritional contribution is not achieved to solve. This entity is frequent among patients with malignant tumors. And its result, the malnutrition, drives to a series of complications in the shape of alterations at immune system and related to the oncological treatments, attributing to these patients a worse prognosis. The fisiopathology is explained by the existence of a deregulation at hypothalamic center that has the control of the appetite consequence of the production of several cytokines. According to the irreversibility of the syndrome, once it is established, the most relevant aspect to manage it will be the preventive measurements and obviously a good psycho-emotional support from the sanitary professionals.

Key word: anorexia, cachexia, malnutrition, Oncology.

INTRODUCCIÓN

La anorexia-coquexia es un síndrome metabólico complejo que resulta del efecto opuesto entre dos fuerzas: uno el intento del tumor por alterar el metabolismo del huésped en su provecho y otro el intento desesperado del huésped de aislar, privar de nutrientes y matar a las células tumorales. Los componentes primarios de este síndrome son: anorexia, pérdida de peso, pérdida y atrofia de masa muscular. Estos síntomas pueden aparecer antes de

hacer el diagnóstico del tumor. La malnutrición conduce a complicaciones en el tratamiento tanto quirúrgico como médico, con tendencia a infecciones y disminución de la respuesta inmune. La adecuada administración de calorías y nutrientes y el soporte nutricional es ineficaz y no consigue revertir el proceso.

La pérdida involuntaria de peso (mayor del 5%), el consumo de la masa magra, el bajo "performance status" y la anorexia constituyen el síndrome de la caquexia cancerosa. En el momento del diagnóstico el 80% de los pacientes con tumores gastrointestinales y el 60% de los pacientes con cáncer de pulmón han experimentado una pérdida sustancial de peso. En más del 20% de los pacientes la caquexia es la causa de la muerte⁽¹⁾. Una vez

Correspondencia:

Jaime Sanz Ortiz
Avenida de Valdecilla, s/n. 39008. Santander
E-mail: oncoj@humv.es

que el síndrome anorexia-caquexia se ha instaurado es irreversible, a pesar de un aporte hipercalórico y proteico adecuado por vía enteral o parenteral⁽²⁾. Esta circunstancia nos obliga a tener que tomar medidas nutricionales preventivas desde que el paciente con cáncer es diagnosticado.

INCIDENCIA

La pérdida del deseo de comer (anorexia) se presenta en el 15% al 25% de todos los pacientes en el momento del diagnóstico y posteriormente se agrava con los tratamientos oncológicos y la progresión de la enfermedad. Es de causa multifactorial incluyendo factores tumorales, del huésped y del tratamiento oncológico específico. El síndrome paraneoplásico multiorgánico sistémico más frecuente en cáncer es el del anorexia-caquexia, que conduce a la malnutrición calórico-proteica marcada y la pérdida de peso. En el reciente estudio nutricional NUPAC (2000) en 772 pacientes con cáncer avanzado o metastático, realizado en Unidades o Servicios de Oncología Médica, Oncología Radioterápica o Cuidados Paliativos en España, la prevalencia de malnutrición y/o pérdida de peso es del 52%, datos similares a los referidos en relación con la pérdida de peso en el año 1980 por Dewys et al.⁽³⁾. La prevalencia de la pérdida de peso es mayor en pacientes con tumores gastrointestinales que en procesos hematológicos o neoplasias mamarias. Otras entidades morbosas como el sida o la insuficiencia cardíaca crónica también presentan el síndrome de anorexia-caquexia. En la actualidad la caquexia como causa de muerte por cáncer presenta unas cifras inferiores a las descritas por Dewys en 1980.

ETIOLOGÍA

La etiología es múltiple e intervienen también factores del tratamiento quimioradioterápico y quirúrgico. La anorexia del cáncer está inducida por un aumento de la actividad serotoninérgica en el hipotálamo. Además de otros factores como alteraciones del gusto y del olfato, retraso del vaciamiento gástrico, aversión

por determinados alimentos, los tratamientos de cirugía, radioterapia y quimioterapia contribuyen a la anorexia y pérdida de peso de los pacientes. La quimioterapia (QT) citotóxica es una piedra angular del tratamiento oncológico, que en la actualidad es curativa en el 20% de los pacientes y ayuda a paliar la enfermedad en el 80% restante. Hoy en día podemos decir que casi el 100% de los pacientes con cáncer recibirán QT en algún momento de la evolución de su enfermedad⁽⁴⁾. Al contrario que la cirugía y la radioterapia, la QT es un tratamiento sistémico del cáncer y afecta a todo el organismo, incluyendo las células sanas en fase proliferativa, por lo que tiene más efectos no deseados y más diversos que las terapias locales. Los efectos secundarios de la QT que afectan al aparato gastrointestinal tienen repercusiones relevantes sobre la nutrición, como son: los cambios en la percepción de olores y sabores, las náuseas y vómitos, la anorexia, la saciedad precoz, la mucositis, la diarrea y/o estreñimiento.

FISIOPATOLOGÍA

a) Regulación del apetito

El síndrome anorexia-caquexia está condicionado por la producción de citoquinas generadas por el propio tumor o como respuesta al mismo por parte del sistema inmune del huésped. Existe una desregulación de los neuropéptidos que regulan las señales orexígenas y anorexígenas que llegan al hipotálamo⁽⁵⁾. Existe un circuito que mantiene relacionados los adipositos (periferia) y el hipotálamo (sistema nervioso central). La homeostasis entre ambos se mantiene por el gen "ob" que codifica una proteína (leptina) producida en el tejido adiposo. Su nivel correlaciona positivamente con la masa corporal grasa. La leptina en el hipotálamo reduce la señal de apetito y aumenta el metabolismo energético⁽⁶⁾. El aumento de leptina estimula la cascada anorexígena (CRF, Melanocortina, GLP-1, CART) e inhibe el neuropéptido Y, poderoso orexígeno⁽⁷⁾. El Ghrelin es un péptido neuroendocrino descrito en 1999 que pertenece al grupo de secretagogos de hormona de crecimiento (GH) cuyo receptor es distinto del

GHRH. Es producido por las células del fondo gástrico y tiene como función estimular el neuropéptido Y (NPY) potente orexígeno hipotalámico. Además induce la formación de tejido adiposo y acelera el vaciamiento gástrico impidiendo la sensación de saciedad precoz⁽⁸⁾. El descubrimiento de los "pathways" que regulan el apetito permiten diseñar nuevas dianas moleculares que al inhibirlos permitan recuperar la homeostasis normal.

b) Producción de citoquinas proinflamatorias

La elevación de citoquinas proinflamatorias es un hecho común en el síndrome anorexia-caquexia. Los mecanismos del síndrome anorexia-caquexia están mediados por citoquinas producidas en el sistema inmune (macrófagos y linfocitos T activados) del huésped: TNF o caquectina (tumor necrosis factor), IL-1, IL-6, Interferón gamma y DF (diferenciación Factor o leucemia inhibidor factor)⁽⁹⁾. La IL-6 pone en marcha el sistema proteasoma-ubiquitina (degrada inhibidor de NF-KB) de la proteólisis muscular y de la producción de reactantes de fase aguda⁽¹⁰⁾. Estas sustancias inhiben la lipo-

proteínlipasa, inducen la síntesis de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda y actúan sobre múltiples dianas tales como la médula ósea, monocitos, hepatocitos, adipocitos, células endoteliales y neuronas produciendo una cascada de efectos biológicos (Ver tabla 1). Aunque la función de las citoquinas es principalmente protectora, tienen también efectos deletéreos como son: estimular la producción de factores de crecimiento por parte de las células tumorales y estimular la neoangiogénesis⁽¹¹⁾. El incremento de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN-g), de proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa mitocondrial y proteólisis mediada por el sistema proteasoma ubiquitina⁽¹²⁾ conducen a una pérdida irreversible de masa magra. Este proceso una vez instaurado es automantenido por activación de procesos metabólicos ineficientes con gasto energético en reposo aumentado. El grado de caquexia correlaciona de forma inversa con el tiempo de supervivencia⁽¹³⁾. Este complejo síndrome metabólico es percibido por pacientes y familiares como fase final de la enfermedad, lo que va a repercutir de forma muy significativa en la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente.

Tabla 1. Efectos de las citoquinas sobre el metabolismo

CITOQUINA	PROTEÍNA	CARBOHIDRATO	GRASA
TNF	Proteólisis aumenta	Glicogenolisis sube	Lipogénesis baja
	Oxidación aumenta	Glucogénesis baja	
	Síntesis hígado sube	Gluconeogénesis sube	
		Aclaramiento glucosa sube	
	Lactato sube		
IL-1	Síntesis hígado sube	Gluconeogénesis sube	Lipólisis sube
		Aclaramiento glucosa sube	LPL baja Síntesis ácidos grasos sube
IL-6	Síntesis hígado sube		Lipólisis sube Síntesis ácidos grasos sube
IFN gamma			Lipogénesis baja Lipólisis sube LPL baja
D-factor (LIF)			LPL baja

LPL = lipoproteínlipasa

ANORMALIDADES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA CAQUEXIA

Todo el metabolismo intermediario se encuentra afectado en el proceso de la caquexia. Sus alteraciones se recogen en la tabla 2.

TRATAMIENTO

Actualmente disponemos de varias alternativas terapéuticas como son las nutricionales, las farmacológicas y las que combinan en un mismo producto el efecto nutricional y el farmacológico que son los denominados “nutri-céuticos”. Los intentos de revertir el proceso, las terapias nutricionales “agresivas”, como la nutrición parenteral total o la nutrición enteral forzada han fracasado⁽¹⁴⁾. Los medios farmacológicos para mejorar el estado nutricional incluyen los estimuladores del apetito u orexígenos (corticosteroides, agentes progestacionales, cannabinoides, ghrelin), esteroides anabólicos, agonistas Beta₂, proquinéticos, inhibidores proteasoma, hormonas (IGF-1, Melatonina, GH, Somatostatina), inhibidores citocinas TNF- α (pentoxifilina, clenbuterol, COX-2is y talidomida), citocinas antiinflamatorias (ILs-4-10-12 y 15), inhibidores apoptosis muscular LTDNAB y “nutri-céuticos” (Acido eicosa-pentanoico w-3 EPA; aminoácidos de cadena ramificada: valina,

isoleucina y leucina)⁽¹⁵⁾. No debemos olvidar el capítulo de medidas no farmacológicas entre las que se encuentran el apoyo psicoemocional y social y el ejercicio físico diario⁽¹⁶⁾, citadas en último lugar pero no las menos importantes.

Medidas paliativas que pueden ayudar son: presentar los alimentos cada 2 horas, en escasa cantidad con presentación apetecible para el enfermo. El queso, el yogurt y el helado son de alto valor calórico. Son de utilidad los modernos suplementos nutricionales con diferentes sabores.

CONCLUSIONES

Las consecuencias sobre el paciente de la malnutrición energético- proteica (PEM) son múltiples, intensas y a diferentes niveles. Comprometen no sólo el estado de salud (inmunosupresión), sino también la calidad de vida percibida y la respuesta terapéutica de la enfermedad. El personal sanitario se ocupa de las dolencias físicas pero suele descuidar las reacciones emocionales de sus pacientes⁽¹⁷⁾. En el plano emocional se produce miedo y ansiedad y en el plano cognitivo el individuo cree que el tratamiento no es efectivo y tiene sensación de avance de la enfermedad. El cambio de imagen, la astenia intensa y la pérdida de fuerza conducen a una autoestima

Tabla 2. Anormalidades metabólicas en la caquexia

Metabolismo proteínas	Síntesis muscular disminuida
	Degradación muscular aumentada
	Aumento turnover proteico
	Aumento síntesis proteica hepática
Metabolismo carbohidratos	Gluconeogénesis aumentada (aa y lactato)
	Resistencia a la insulina
	Aumento reutilización glucosa
Metabolismo grasas	Lipólisis aumentada
	Hiperlipedemia (ácidos grasos libres)
	Aumento turnover glicerol
	Lipogénesis disminuida
	Actividad lipoproteínlipasa disminuida
Metabolismo basal	Aumentado

baja. En el plano conductual la persona se aísla socialmente y puede abandonar el tratamiento. Una buena prevención puede ayudar a evitar que se ponga en marcha todo el proceso. Una vez más es válido el aforismo "más vale prevenir que curar".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997; 315: 1219-22.
2. Barton BE. IL-6-Like cytokines and cancer cachexia. *Immunol Res* 2001; 23/1: 41-58.
3. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO, Jr., Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
4. Page R, Takimoto C. Principles of chemotherapy. En: *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 7th edition. Richard Pazdur, Lawrence R. Coia, William J. Hoskins, Lawrence D. Wagman (editores). USA, Md: The Oncology Group.. 2003, pp: 21-38.
5. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for the new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-40.
6. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
7. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key?. *Cancer Res* 1999; 59: 4493-501.
8. Wu JT, Kral JG. Ghrelin. Integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Annals of Surgery* 2004; 239: 464-74.
9. Laviano A, Renvyle T, Yang Z. From Laboratory to Bedside: New strategies in the treatment of malnutrition in cancer patient. *Nutrition* 1996; 12: 112-22.
10. Von Haeling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85: 173-83.
11. Moldawer LL, Rogy MA, Lowry SF. The role of cytokines in cancer cachexia. *JPEN* 1992; 16 (suppl, 6): 43S.
12. Attais D, Combaret L, Tilgignac T, and Taillandier D. Adaptation of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathways in cancer cachexia. *Mol Biol Rep* 1999 26: 77-82.
13. Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997; 17: 477-98.
14. Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol*. 1999; 11: 225-34.
15. Argilés JM, Almendro V, Busquet S, López-Soriano FJ. The pharmacological treatment of cachexia. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 265-77
16. Ardies M. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002; 42: 143-57.
17. Sanz Ortiz J. El factor humano en la relación clínica. El binomio razón-emoción. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 222-6.

